

- REUBI, F. C., Nierenkrankheiten, Huber, Bern und Stuttgart (1960). — 14. SMITH, H. W., J. Clin. Invest. 20, 631 (1941). — 15. RICHARDS, A. N., Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B 126, 398 (1938). — 16. FERGUSON, M. H., O. OLBRICH, J. S. ROBSON und C. P. STEWART, Quart. J. exp. Physiol. 35, 251 (1950). — 17. KENNEDY, T. J. und J. KLEH, J. Clin. Invest. 32, 90 (1953). — 18. FREY, J., Klin. Wschr. 36, 11 (1958). — 19. GAYER, J., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65, 599 (1959). — 20. GOLDRING, W. und H. CHASIS, Hypertension and hypertensive disease, The Commonwealth Fund, New York (1944). — 21. BRUN, C., T. HILDEN und F. RAASCHOU, Acta med. Scand. Suppl. 234, 71 (1949). — 22. STEWART, G. N., Amer. J. Physiol. 57, 27 (1921). — 23. FICK, A., S. ber. Physik.-Med. Ges. Würzburg, 16 (1870). — 24. REUBI, F. C., N. GOSSWEILER und R. GÜRTLER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 760 (1962). — 25. SMITH, H. W., W. GOLDRING und H. CHASIS, J. Mount Sinai Hosp. N. Y. 10, 59 (1943). — 26. DEETJEN, P., Persönliche Mitteilung. — 27. MALVIN, R. L., W. S. WILDE und L. P. SULLIVAN, Amer. J. Physiol. 194, 135 (1958). — 28. KLEIN-SCHMIDT, A. und S. HÄNZE, Erg. inn. Med. Khlkd. 14, 239 (1960). — 29. REUBI, F. C., C. VORBURGER und H. M. KELLER, Clin. Sc., London 23, 2 (1962). — 30. REUBI, F. C., Helvet. med. acta, Suppl. 26 (1950). — 31. GOLDRING, W., H. CHASIS, H. A. RANGES und H. W. SMITH, J. Clin. Invest. 19, 739 (1940). — 32. SMITH, H. W., W. GOLDRING und H. CHASIS, J. Clin. Invest. 17, 263 (1938). — 33. BRATTON, A. C. und E. K. MARSHALL, J. biol. Chemistry, 128, 537 (1939). — 34. GILMAN, A., F. S. PHILIPS und E. S. KOELLE, Amer. J. Physiol. 146, 348 (1946). — 35. SCHREINER, G. E., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 117 (1950). — 36. EARLE jr., D. P., S. SHERRY, L. W. EICHNA und N. J. CONAN, Amer. J. Med. 11, 283 (1951). — 37. BRADLEY, S. W., Factors regulating blood pressure, 1. Conf., S. 119, J. Macy Foundation, New York (1947). — 38. BREED, E. S., M. H. MAXWELL und H. W. SMITH, Amer. J. Med. 9, 216 (1950). — 39. WATKIN, D. M. und N. W. SHOCK, J. Clin. Invest. 34, 969 (1955). — 40. REUBI, F. C. und C. VORBURGER, Nierenkrankheiten im Alter, Handbuch für praktische Geriatric (im Druck). Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.

Dr. med. C. Vorbürger
Medizinische Poliklinik der Universität Bern
Bern (Schweiz)
Freiburgstr. 3

Zur Bestimmung der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Serum

Von

H. SCHÖN, B. RÄSSLER und H.-J. WEYERGRAF

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

(Der Schriftleitung zugegangen am 25. Februar 1963)

Es wird über eine eigene Modifikation der BRATTON-MARSHALL-Reaktion zur Bestimmung der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Blutserum berichtet. Normwerte sind für Männer 18,6–36,7 IE, für Frauen 16,3–29,2 IE. Eine Erhöhung der LAP-Aktivität fand sich bei Cholangitis, Cholecystitis, Lebermetastasen, Gravidität, Verschlussikterus, akuter Hepatitis, akuter Pankreatitis und Pankreas-Carcinom. Vergleichende Untersuchungen der LAP mit den Transaminasen (GPT und GOT) und der alkalischen Phosphatase lassen eine diagnostische Überlegenheit der LAP gegenüber der alkalischen Phosphatase beim Verschlussikterus, sowie bei extra- oder intrahepatisch bedingten Cholestasen gegenüber den Transaminasen möglich erscheinen. Die Verwertbarkeit der LAP in der Pankreasdiagnostik bedarf der weiteren Überprüfung.

A modification of the BRATTON-MARSHALL reaction for the determination of leucine amino peptidase activity in blood serum is reported. Normal values are 18.6–36.7 IU for men, and 16.3–29.2 IU for women. There is an increased LAP activity in cholangitis, cholecystitis, liver metastases, pregnancy, obstructive jaundice, acute hepatitis, acute pancreatitis and pancreas carcinoma. Comparative studies with the transaminases (GPT and GOT) and the alkaline phosphatases show that LAP may be diagnostically superior to alkaline phosphatase for obstructive jaundice, and to transaminases for extra- or intrahepatic-determined cholestases. The applicability of LAP in pancreatic diagnoses requires further testing.

Im Jahre 1929 gelang LINDERSTRÖM (1) die Darstellung der Leucinaminopeptidase (LAP) im Darmsaft. Diese Exopeptidase unterscheidet sich von anderen Peptidasen dadurch, daß sie L-Leucylglycylglycin, L-Leucylglycin und L-Leucinamid hydrolysiert. Obwohl über ihre Bedeutung innerhalb des pflanzlichen und tierischen

Stoffwechsels noch keine Klarheit herrscht, spaltet sie wahrscheinlich bei Anwesenheit von Mangan- oder Magnesiumionen Peptidbindungen in Nachbarschaft eines L-Leucin-Restes (2, 3). — Über erhöhte Enzymaktivitäten im Serum wurde bei Leber-, Gallen- und Pankreaskrankheiten (4, 5, 6, 7, 8), bei Gravidität (6)

und Hauteffloreszenzen (9) berichtet. Dabei liegt der diagnostische Wert des LAP-Tests im Serum bisher auf dem Gebiet der Leber-, Gallen- und Pankreaskrankheiten.

In der vorliegenden Arbeit prüften wir mittels einer eigenen Modifikation der bisher benutzten BRATTON-MARSHALL-Reaktion (10) die LAP-Aktivität im Serum von Normalpersonen, sowie von Patienten unserer Klinik. Besonders berücksichtigt wurden Leber- und Pankreaskrankheiten sowie extrahepatisch bedingte Gallenabflußbehinderungen durch Tumoren oder Konkrementen. Außerdem sollte der diagnostische und prognostische Wert der LAP-Bestimmung gegenüber der bereits in die Enzymdiagnostik fest eingeführten Bestimmung der Transaminasen (GPT, GOT) und der alkalischen Phosphatase abgegrenzt werden.

Methodik

Prinzip: Die Bestimmung der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Serum wird durch die Spaltung von Leucyl- β -naphthylamid und kolorimetrische Messung des freigesetzten β -Naphthylamins nach Eiweißfällung durch Diazotierung und Kupplung mit Naphthyläthylendiamin ermöglicht.

Reagentien:

1. 0,05 *m* Trispuffer, pH = 7,2. — 2. L-Leucyl- β -naphthylamid-hydrochlorid*, 0,2proz. methanol. Lösung. — 3. Perchlorsäure, p. a. 12,5proz. — 4. Natriumnitrit, p. a. 0,2proz. wäßrige Lösung, frisch bereitet. — 5. Ammoniumsulfamat, p. a. 0,5proz. wäßrige Lösung, frisch bereitet. — 6. N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid, p. a. methanol. Lösung (0,5 mg/ml).

Ausführung: 0,5 ml einer 20proz. Serumverdünnung (1 ml Serum, ad 5 ml physiol. Kochsalzlösung) und 1,3 ml Trispuffer werden mit 0,2 ml Substratlösung 30 Min. bei 37° im Wasserbad inkubiert. Anschließend wird die Fermentreaktion durch Zugabe von 1 ml Perchlorsäure abgestoppt. Nach Zentrifugieren wird 1 ml des Überstandes mit 1 ml Nitritlösung im Wasserbad bei 37° 10 Min. lang inkubiert, der Nitritüberschuß durch Zugabe von 1 ml Sulfamatlösung zerstört und nach 2 Min. 2 ml der Naphthyläthylendiaminlösung zugesetzt. Diese Lösung wird unter Lichtausschluß in verschlossenen Reagenzgläsern 30 Min. bei 37° belassen, auf Zimmertemperatur abgekühlt, und die Extinktion gegen den Reagentienblindwert im Photometer bei 578 m μ und 1 cm Schichtdicke gemessen. — Der Reagentienblindwert unterscheidet sich dadurch vom Meßwert, daß das verdünnte Serum erst nach der Perchlorsäure zugefügt wird. — Es werden nur solche Meßergebnisse verwendet, deren Extinktion zwischen 0,1 und 0,8 liegt. Bei höherer Aktivität der LAP muß das Serum weiter verdünnt werden. Zur Ermittlung der durch enzymatische Hydrolyse aus L-Leucyl- β -Naphthylamid freigesetzten β -Naphthylaminmenge dient eine Eichkurve, die unter Verwendung einer von 1–10 μ g ansteigenden β -Naphthylaminlösung erstellt wurde (Abbildung 1).

Methodische Ergebnisse:

Zum Nachweis der LAP-Aktivität im Blutserum wurde eine eigene Modifikation der BRATTON-MARSHALL-Reaktion benutzt, wodurch die Empfindlichkeit und Reproduzierbarkeit der Methode durch Anwendung

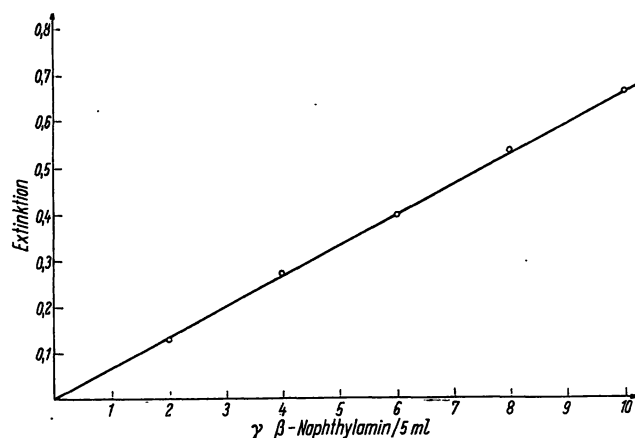


Abb. 1

Eichkurve; graphische Darstellung der Extinktion in Abhängigkeit von der β -Naphthylaminmenge (Filter 578 m μ , Schicht 1 cm, Photometer Eppendorf)

optimaler Reaktionsbedingungen wesentlich gesteigert werden konnte. So erhielten wir im Gegensatz zu GOLDBERG (6) u. a. (11, 8), erst nach 10 Min. dauernder Diazotierung mit 0,2proz. NaNO₂-Lösung bei 37° unter Lichtausschluß einen Endwert, der auch bei Temperaturerhöhung auf 40° und verlängerter Einwirkungszeit auf 30 Min. unverändert blieb. Die Dauer der Kupplungsreaktion wird von GREEN (11) mit 2 Std., von GOLDBERG (6) nur mit 15 Min. angegeben. Wir erhielten nach 30 Min. Inkubation bei 37° einen maximalen, über mehrere Stunden stabilen Extinktionswert. Nach Ansicht verschiedener Autoren ist die LAP-Aktivität an die Anwesenheit von Mn⁺⁺- und Mg⁺⁺-Ionen gebunden (6, 8), was unsere Versuchsergebnisse bestätigen. — Das Wirkungsoptimum des Ferments liegt nach unserer Feststellung im schwach alkalischen Bereich bei pH = 7,2–7,3. Diese Ergebnisse finden ihre Bestätigung bei GOLDBERG (6) und GREEN (11), während BRAUN-FALCO und SALFELDT (12) ihre Versuche im pH-Bereich 7,4–7,8 durchführten. Der Meßwert erfährt bei Verwendung verschiedener Puffersubstanzen, wie Veronal, Tris- oder Phosphatpuffer keine Änderung (6, 13, 12). — Die 20proz. Serumverdünnung (1 ml Serum, ad 5 ml aqua bidest.) ergibt eine in allen Extinktionswerten optimale Fermentaktivität. Die graphische Darstellung zeigt eine Gerade, während bei höheren Serumkonzentrationen die Enzymaktivität der vorgelegten Serummenge nicht direkt proportional ist. Die auch von anderen Autoren (12, 3) festgestellte Abweichung von der Linearen bei höheren Serumkonzentrationen kann sowohl auf einer Störung der Nachweisreaktion (Eiweißadsorption des β -Naphthylamin), als auch auf einer Beeinflussung der Fermentaktivität (Ausschaltung eines Inaktivators durch Verdünnung, zu geringe Substratkonzentration) beruhen. Der Vorteil der BRATTON-MARSHALL-Reaktion liegt gerade darin, daß die Eiweißadsorption im Gegensatz zum Nachweis mit Echtblausalz (direkte Kupplung) kaum ins Gewicht fällt (Abbildung 2).

*) Mann Research Lab. Inc., New York.

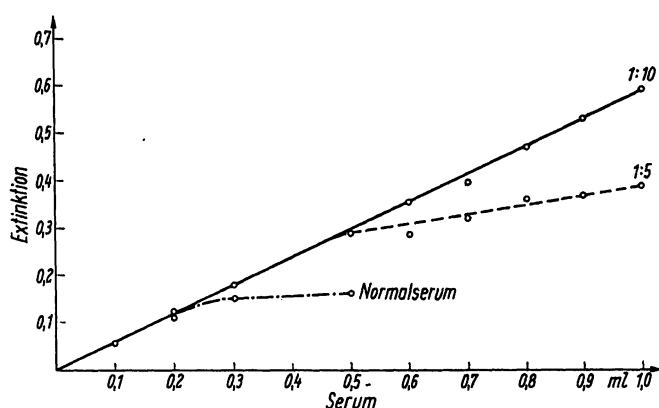


Abb. 2

Serumkonzentrationskurve; Extinktion in Abhängigkeit von der Serummenge (Serumverdünnung 1:5; 1:10; Normalserum, meßtechn. Daten s. Abbildung 1)

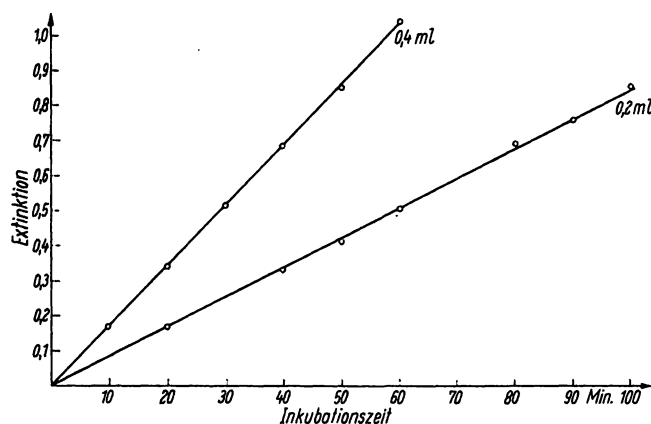


Abb. 4

Zeitabhängigkeit des Substratumsatzes mit verschiedenen Enzymaktivitäten (Serummengen 0,4 und 0,2 ml). Meßtechn. Daten s. Abbildung 1

Weiter untersuchten wir Testansätze mit verschiedenen Substratkonzentrationen und fanden, daß 0,2 ml einer 200 mg proz. Substratlösung (= 400 µg im Ansatz) von L-Leucyl-β-Naphthylamidhydrochlorid zur reproduzierbaren Erfassung der Fermentaktivität im Serum auch bei hochpathologischen Werten voll ausreicht (Abbildung 3).

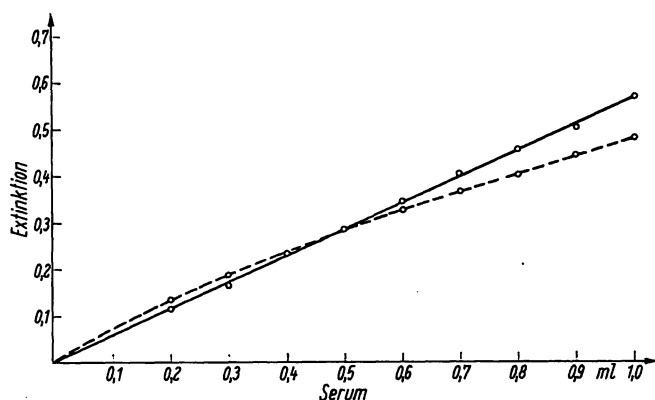


Abb. 3

Substratkonzentrationsprüfung in Abhängigkeit von der Enzymaktivität (angezogene Kurve 200 mg/100 ml, gestrichelte Kurve 100 mg/100 ml Substrat). Meßtechn. Daten s. Abbildung 1

Außerdem wurde die Fermentaktivität verschiedener 20 proz. Serumverdünnungen bei konstanter Substratkonzentration über eine Inkubationszeit von 100 Min. geprüft. Dabei zeigte sich, daß der Anstieg der einzelnen Kurven pro Zeiteinheit linear ist (Abbildung 4).

— Dennoch entschlossen wir uns, die Inkubationszeit so kurz wie möglich zu halten, um den zeitlichen Erfordernissen der Routinemethodik zu entsprechen und gleichzeitig auch bei hohen Fermentaktivitäten mit ausreichender Substratkonzentration zu arbeiten. Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit des Substrates wurde eine methanolische Lösung verwendet. Die Methanolkonzentration des Inkubationsansatzes (10%) beeinflusst die Fermentaktivität nicht.

Definition der LAP-Aktivität:

1 Internationale LAP-Einheit entspricht dem Umsatz von 1 µMol Substrat (= 1 µMol freigesetztes β-Naphthylamin)/Min./1000 ml Serum bei 37°, 400 µg Substratkonzentration im Ansatz und Tris-puffer 0,05 M, pH = 7,2. — Berechnung: $\frac{E_{\text{meß}}}{f} = \mu\text{g } \beta\text{-Naphthylamin pro Ansatz} \times 7 = \text{IE}$. (f = Extinktion von 1 µg β-Naphthylamin pro Ansatz (hier: 0,0675)). Umrechnungsfaktor: $\frac{\text{LAP} - E}{30} = \text{IE}$. $\text{IE} \times 30 = \text{LAP-Einheiten}$.

Eine LAP-Einheit ist die Menge β-Naphthylamin (in µMol), die von 1 Liter Serum bei einer Wasserbadtemperatur von 37° und 30 Min. Inkubationsdauer freigesetzt wird.

Methodik und Normalwerte der übrigen Bestimmungen der Fermentaktivitäten

Die Serumfermentbestimmungen der GPT und GOT wurden im optischen Test nach WARBURG durchgeführt. Die Aktivitätsangaben entsprechen den internationalen Einheiten (IE). 1 IE ist gleich 1 Mol Substratumsatz/Min./1000 ml Serum.

Normalwert GPT: bis 14 IE (22).

Normalwert GOT: bis 15 IE (22).

Alkalische Phosphate nach Huggins-Talalay,

Normalwerte: bis 15,0 HE.

(Einzelheiten vgl. Originalarbeiten.) Die Nüchternseren wurden am gleichen Tage aufgearbeitet, nur in Ausnahmefällen erst 24 Stunden nach der Blutentnahme (Aufbewahrung bei 4°).

Ergebnisse und Diskussion

Die Normalwerte der LAP-Aktivität wurden an 40 männlichen und weiblichen Blutspenderseren unserer Klinik bestimmt. Der Normalwert bei Frauen liegt um 5 Einheiten unter dem der Männer. Im Einzelnen ergab das arithmetische Mittel für Männer einen Durchschnittswert von 27,7 E mit einer Standardabweichung von ± 9,0 E, für Frauen: 22,7 ± 6,4 E. Wir legen unseren

Untersuchungen demnach folgende *Normwerte* zugrunde:

Männer: 18,6 — 36,7 IE,

Frauen: 16,3 — 29,2 IE.

Um einen Überblick zu erhalten, welche Krankheiten mit einer LAP-Erhöhung einhergehen, und in welchem Zusammenhang sie zueinander stehen, wurde an 350 Patientenseren folgende Einteilung vorgenommen:

Männer	Frauen
unter 18,6 IE	1. Gruppe unter 16,3 IE
18,7—36,7 IE	2. Gruppe 16,4—29,2 IE
36,8—39,5 IE	3. Gruppe 29,3—36,7 IE
39,6—69,0 IE	4. Gruppe 36,8—63,9 IE
über 69,1 IE	5. Gruppe über 64,0 IE

Zunächst trennen wir die Krankheitsbilder unterhalb des Normbereichs von 18,6 IE (♀ 16,3 IE) ab. Es folgt die 2. Gruppe mit dem Normbereich (18,7—36,7 und 16,4—29,2 IE). Die 3. Gruppe hielten wir bewußt eng begrenzt (2fache Standardabweichung), um die knapp oberhalb des Normbereichs auftretenden Krankheiten besser von den sicher pathologischen Werten der Gruppen 4 und 5 abgrenzen zu können. — In den folgenden Tabellen wurden die Krankheiten, ihrer Häufigkeit nach, in die einzelnen Rubriken eingeordnet, wobei wir von einer prozentualen Aufteilung absahen:

1. Gruppe (< 16,3; unterer Normbereich):

Asthma bronchiale	Rectum — Ca
Thrombose	Mamma — Ca
Herzinfarkt	Bronchitis
Ulcus pepticum	Epilepsie
Neuralgie	latente Tetanie

2. Gruppe (Normalbereich):

chron. Hepatitis	Diabetes mellitus
Fettleber	vegetative Dystonie
Nephrose	Anaemie, ak. und chron. Leukämie
Graviditas mens II	Morbus Cushing
Lebercirrhose	Hyperthyreose
Herzinfarkt	Myxoedem
Bleivergiftung	chron. Pankreatitis
Bronchial — Ca	Akromegalie

Von den von uns bevorzugt untersuchten Leber-, Galle- und Pankreaskrankheiten finden wir im Normbereich vor allem die Diagnosen chron. Hepatitis und chron. Pankreatitis, aber auch Fettleber und Lebercirrhose vertreten. Diese Werte bestätigen auch andere Autoren (4, 3, 14). — Die aufgeführten Blutkrankheiten ließen in keinem Falle eine Streuung außerhalb der Normgrenzen erkennen (15). Inwieweit Intoxikationen mit einer Steigerung der LAP-Aktivität einhergehen, vermögen wir auf Grund des zu geringen Untersuchungsgutes nicht zu beurteilen. Bei einem männlichen Pat. mit Bleiintoxikation fanden wir trotz mehrmaliger Be-

stimmung keine Veränderungen im Serum. — Störungen des endokrinen Systems (Akromegalie, M. Cushing, Myxoedem, Hyperthyreose, Diabetes mellitus) verhalten sich unauffällig. Bei 2 Hyperthyreosefällen ragten die Werte noch in die Gruppe 3 hinein, stiegen aber nie in pathologische Aktivitätsbereiche auf. Auch konnten wir im Gegensatz zu amerikanischen Untersuchern (5) bei 15 Zuckerkranken keine Aktivitätssteigerungen finden.

3. Gruppe

Graviditas mens V	Lebercirrhose
chron. Hepatitis	Fettleber
chron. Pankreatitis	Nephritis
rezidivierende Infekte	septisches Fieber

An neuen Krankheitsbildern tauchen in der 3. Gruppe nur die diagnostisch bedeutungslosen, mit Fieberschüben einhergehenden, rezidivierenden Infekte und das septische Fieber auf. Mit BRESSLER (5) stimmen wir überein, daß bei einer Graviditas mens V die Serum-LAP-Werte knapp oberhalb der Norm liegen, während sie in den ersten Schwangerschaftsmonaten völlig normal sind. Wahrscheinlich hängt diese Zunahme mit einer allgemeinen Fermentaktivitätserhöhung während der Schwangerschaft zusammen. Von den oben schon aufgeführten Leberkrankheiten und der chron. Pankreatitis finden wir noch Spitzenwerte in dieser Gruppe, die sicher pathologischen Grenzen bei 39,5 E (bzw. 36,7 E ♀) werden aber in keinem Fall überschritten.

4. Gruppe:

Lebermetastasen	Cholecystitis
Cholangitis	Niereninsuffizienz und Grav. mens IX, X.

Bis auf 3 Ausnahmen finden wir nur Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege. Die LAP-Werte zu Ende der Schwangerschaft fielen ausnahmslos in diese Rubrik. Bei Niereninsuffizienz, sowie den nachzutragenden Ergebnissen bei Nephritis und Pyelonephritis aus der 3. Gruppe war stets eine Aktivitätserhöhung vorhanden, über den diagnostischen Wert vermögen wir allerdings nichts auszusagen. Mit GOLDBARG (16) sind wir der Meinung, daß die meisten entzündlichen Vorgänge mit leicht erhöhten LAP-Werten einhergehen. — Der Spitzenwert von 63,9 E wird bei Cholangitis und Cholecystitis nur in ganz wenigen Fällen erreicht. Diese Feststellung treffen auch andere Autoren (4, 5, 2). während GÖGGEL (3) bei seinen klinisch und histologisch gesicherten Diagnosen vor allem bei Cholangitis Fermentwerte des 3fachen Normbereichs angibt. Bei unseren Patienten mit Gallen- und Gallenwegserkrankungen wurden derart hohe Aktivitäten nie gemessen. Sämtliche von uns untersuchten Pat. mit Malignomen und Lebermetastasen zeigten Werte zwischen 54,6 und 69,0 E. Damit ist eine exakte Abgrenzung gegenüber den Hochpathologischen der Gruppe 5 möglich, eine Ausnahme bildet nur ein Fall von Pankreas — Ca mit einer Fermenterhöhung auf über 147 IE.

5. Gruppe:

Verschlußikterus
akute Hepatitis

akute Pankreatitis
Pankreas — Ca.

Eine weitere Differenzierung des Okklusionsikterus (extrahepatisch, intrahepatisch) ist mit Hilfe der LAP nicht möglich. Ebensovienig vermögen wir auf Grund unserer Ergebnisse — im Gegensatz zu anderen (4, 5, 17) — nicht zu entscheiden, ob das Pankreas-Kopf-Ca (über 147 IE) oder das Pankreas-Körper-Ca die höchste LAP-Aktivität aufweist. Einleuchtend ist allerdings die vertretene Meinung (5, 7), daß dem Pankreas-Kopf-Ca infolge Stenosierung der Papilla Vateri und frühzeitiger Metastasierung die höchsten Aktivitätswerte zuzuschreiben sind, während die Diagnose des Pankreas-Körper-Ca erst auf dem Wege über die allgemeine Lebermetastasierung (bei uns zwischen 49,3 und 69,0 IE) zu klären ist. Die LAP-Werte bei akuter Pankreatitis und akuter Hepatitis liegen in unseren Ergebnissen zwischen 69,0 und 147 IE. So besteht eventuell die Möglichkeit der Abgrenzung zwischen Pankreatitis und Pankreas-Kopf-Ca, sowie zwischen Verschlußikterus (bis 137,7 IE) und Lebermetastasen (49,4 bis 69,0 IE) auf der einen und Cholangitis, Cholecystitis (39,5—69,0 IE) auf der anderen Seite.

Wenn auch die im Tierversuch ermittelte Aktivitätsverteilung der LAP (Tabelle 1) in den verschiedenen Organen anzeigt, daß eine organspezifische Aktivitätserhöhung im Serum nicht zu erwarten ist, so überraschen die in den Gruppen 4 und 5 gefundenen Diagnosen (18, 10).

Tab. 1

Aktivitätsverteilung der LAP in den verschiedenen tierischen Organen pro 100 mg Gesamteiweiß

Speiseröhre	11,4 mg
Magenschleimhaut	4,4 mg
Magenmuskulatur	11,7 mg
Duodenum	11,0 mg
Jejunum	27,1 mg
Ileum	22,6 mg
Colon	16,9 mg
Leber	9,1 mg
Milz	18,8 mg
Niere	22,5 mg
Pankreas	6,5 mg
Herz	6,3 mg
Lunge	9,2 mg

Es handelt sich bis auf 2 Ausnahmen (Niereninsuffizienz und Gravidität) um Erkrankungen der Leber, des Gallenwegsystems und des Pankreas. Wenn auch die akute Hepatitis epidemica mittels der Transaminasen relativ sicher diagnostiziert werden kann, so bleibt die Differentialdiagnose des Verschlußsyndroms immer noch schwierig, und ist auch durch Hinzuziehung von alkalischer Phosphatase und klinischer Symptomatik häufig nicht zu klären. — Ähnlich unsichere Laborato-

riumsbefunde sind bei der akuten Pankreatitis bekannt, wenn auch der Amylaseaktivität im Serum und Urin eine gewisse Bedeutung zukommt (19), so daß ein Ferment, das bei den Erkrankungen im „Wetterwinkel des Oberbauches“ (Leber, Galle, Pankreas) hohe Ausschläge liefert, ein willkommenes diagnostisches Hilfsmittel wäre.

In 23 Fällen, bei denen die LAP-Extinktionswerte pathologisch erhöht waren (s. o., Gruppe 4 und 5), bestimmten wir gleichzeitig die GOT und die GPT mit (Tabelle 2).

Tab. 2

Nr.	Geschlecht	LAP	GPT	GOT	Diagnose
1.	w	140	325	87	akute Hepatitis
2.	m	139	72	54	akute Pankreatitis
3.	m	135	304	104	akute Hepatitis
4.	w	123	164	52	Verschlußikterus
5.	w	105	275	66	akute Hepatitis
6.	m	102	49	15	akute Pankreatitis
7.	m	102	38	23	akute Pankreatitis
8.	m	99,5	45	18	Verschlußikterus
9.	w	97,2	64	32	Verschlußikterus
10.	w	93,1	254	91	akute Hepatitis
11.	m	82,1	25	11	akute Pankreatitis
12.	m	72	28	17	akute Hepatitis
13.	w	65,5	0	18	akute Hepatitis
14.	w	58,6	11	9	Lebermetastasen
15.	m	56,5	17	20	Lebermetastasen
16.	w	56,3	18	25	Lebermetastasen
17.	w	56,1	127	152	Cholecystitis
18.	w	56,1	78	10	Cholecystitis
19.	w	54,7	124	95	Cholecystitis
20.	m	54,3	163	65	Lebermetastasen
21.	m	47,8	9	14	Cholecystitis
22.	m	44,6	29	52	Cholecystitis
23.	w	36,5	14	18	Lebermetastasen

Bisher wurde die Meinung vertreten, daß die GPT das empfindlichste Ferment zur Diagnostik der akuten Hepatitis ist (20, 21). Beweisend soll allerdings erst ihr Anstieg auf über 300 IE sein. Vergleichend mit unseren Ergebnissen ergibt sich in 4 von 6 Fällen eine GPT-Erhöhung auf über 250 IE, davon 2 mal über 300 IE. Die beiden restlichen Untersuchungen zeigen bei klinisch gesicherter Diagnose hochpathologische LAP-Werte gegenüber der GPT, die im Normbereich liegt. Ein weitaus geringerer Aussagewert kommt der GOT zu, die ebenfalls in 4 Fällen erhöht ist, aber 100 IE nicht überschreitet, während die LAP bis 140 IE ansteigt. Bei akuter Pankreatitis liegt die Spitze der GPT bei 72 IE und ist in allen Fällen erhöht. Die GOT zeigt 2 völlig normale Werte, die LAP-Aktivität liegt im Gruppenbereich V (über 69,0 IE). Der Verschlußikterus zeigt LAP-Werte, die nur knapp unter 99 IE liegen, die GOT fällt genau wie die GPT aus den Normbereich heraus, aber in keinem Falle könnte man hier eine differential-

diagnostische Aussage treffen. — Noch weniger Differenzierungsmöglichkeit bietet sich bei Lebermetastasen. Hier liegen die LAP-Werte zwischen 49,3 und 69,0 IE, die GPT schwankt unsicher zwischen 163 und 4 IE, die GOT hat einen kleineren Ausfallbezirk von 9 bis 65 IE. In 5 Fällen von Cholangitis und Cholecystitis sind die Transaminasen dagegen stärker erhöht, als es in den vorhergehenden Krankheitsbildern der Fall war. GÖGGELE und SHAY bestätigen allerdings in ihren Arbeiten, daß etwa $\frac{1}{3}$ der Transaminasewerte den Normbereich nicht verlassen (3, 14).

Eine besondere Bedeutung der LAP ergibt sich aus dem Vergleich mit der alkalischen Phosphatase. Wir prüften die Verhaltensweise von 23 Seren unter besonderer Berücksichtigung des Verschlußikterus. Wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, geht der Verschlußikterus mit erhöhten LAP- und Phosphatasewerten einher. Darüber hinaus steigt die alkalische Phosphatase auch bei der akuten Hepatitis und den Lebermetastasen verschieden stark an. Ob allerdings beim Verschlußikterus eine strenge Parallelität (3) beider Enzyme zueinander besteht, vermögen wir auf Grund des noch zu geringen Untersuchungsgutes nicht zu entscheiden. Keine Phosphataseerhöhung finden wir bei der chron. Hepatitis und der Cholangitis.

Tab. 3

Nr.	Geschlecht	LAP	alk. Ph.	Diagnose
1.	m	250	10	Pankreas — Ca
2.	w	144	41	Verschlußikterus
3.	w	103	7	akute Hepatitis
4.	m	102	54	Verschlußikterus
5.	m	101	87	Verschlußikterus
6.	w	78,5	28	akute Hepatitis
7.	m	72	19	akute Hepatitis
8.	m	70,7	50	Lebermetastasen
9.	m	70	6	akute Hepatitis
10.	w	69	39	Lebermetastasen
11.	w	68,4	6	Lebermetastasen
12.	w	58,8	15	Lebermetastasen
13.	w	56	13	Lebermetastasen
14.	m	54	14	Lebermetastasen
15.	w	53,8	30	Lebermetastasen
16.	m	53,8	12	Lebermetastasen
17.	m	47,8	13	Cholecystitis
18.	w	46,6	7	Cholecystitis
19.	m	45	15	Cholecystitis
20.	w	45	10	Cholecystitis
21.	m	44,6	16	Lebermetastasen
22.	m	40,7	8	Cholecystitis
23.	w	39,6	9	chronische Hepatitis

Literatur

1. LINDERSTØM-LANG, K., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 182, 151 (1929). — 2. MILLER, A. L. und L. WORSLEY, Brit. Med. J. 12, 1419 (1960). — 3. GÖGGELE, K. H., W. CREUTZFELDT und J. MURUCAS, Dtsch. med. Wschr. 85, 1756 und 1808 (1960). — 4. BANKS, B. M., E. P. PINEDA, J. A. GOLDBARG und A. M. RUTENBERG, N. England J. Med. 263, 1277 (1960). — 5. BRESSLER, R., B. R. FORSYTH und G. KLARSKIN, J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 56, 417 (1960). — 6. GOLDBARG, J. A. und A. M. RUTENBERG, Cancer 11, 283 (1958). — 7. PINEDA, E. P., J. A. GOLDBARG und A. M. RUTENBERG, Surgical Forum 249 (1960). — 8. SMITH, E. L. und D. H. SPACKMANN, J. biol. Chemistry 217, 271 (1955). — 9. BRAUN-FALCO, O. und K. SALFELDT, Arch. klin. exp. Dermatol. 205, 103 (1957). — 10. SCHÖN, H., B. RÄSSLER, J. RICO-IRLES und N. HENNING, Verteilung der LAP im tierischen Organismus (In Vorbereitung). — 11. GREEN, M. N., KWAN-CHUNG TSOU, R. BRESSLER und A. M. SELIGMANN, Arch. Biochemistry 57, 458 (1955). — 12. BRAUN-FALCO, O. und K. SALFELDT, Arch. klin. exp. Dermatol. 204, 407 (1957). — 13. FOLK, J. E. und M. S. BURSTONE, Proc., Soc. exp. Biol. Med. 89, 473 (1955). — 14. SHAY, H., D. SUN und H. SIPLET, Amer. J. Digest Dis. 5, 217 (1960). — 15. RUTENBERG, A. M., J. A. GOLDBARG und E. P. PINEDA, N. England J. Med. 259, 469 (1958). — 16. GOLDBARG, J. A., E. P. PINEDA und A. M. RUTENBERG, Amer. J. Clin. Path. 32, 571 (1959). — 17. PINEDA, E. P., J. A. GOLDBARG, J. A. BANKS und A. M. RUTENBERG, Gastroenterology, Baltimore 38, 698 (1960). — 18. RICHTERICH, R., Enzymopathologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1958). — 19. HEINKEL, K. und W. LAI, Ärtzl. Laborat. 2, 82 (1956). — 20. SCHÖN, H., B. ENGLISH und H. WÜST, Dtsch. med. Wschr. 85, 265 (1960). — 21. SCHÖN, H. und H. WÜST, Dtsch. med. Wschr. 86, 281 (1961). — 22. LEIPOLD, H., H. WÜST und H. SCHÖN, Dtsch. med. Wschr. 41 (1961).

Dozent Dr. H. Schön
Medizinische Universitäts-Klinik
852 Erlangen, Krankenhausstr. 12